

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All			Format	
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	Print/Save Selected	Send Results	Display Selected	Free 

1. ☐ 2/5/1

010453876

WPI Acc No: 1995-355195/199546

XRAM Acc No: C95-155518

Agent masking unpleasant taste of medicine - comprises unpleasant tasting medicine, hydrophobic agent, surfactant and water transporting agent

Patent Assignee: EISAI CO LTD (EISA )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 7242568	A	19950919	JP 9458272	A	19940304	199546 B

Priority Applications (No Type Date): JP 9458272 A 19940304

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
✓JP 7242568	A	4	A61K-047/44	

Abstract (Basic): JP 7242568 A

Compsns. composed of (1) an unpleasant tasting medicine, (2) a hydrophobic agent having m.pt. 45-90 deg. C, (3) a surfactant, and (4) a water transporting agent, and their spray-dried particle preps. are used for pharmaceutical preps.

Cpds. (1) are mixed with a hydrophobic agent (2) (e.g. was, fat, higher fatty acid triglycerides, higher fatty acid and higher alcohols), (3) a surfactant (e.g. esters of higher fatty acids, polyoxyethylene hydrogenated castor oil and Na laurylsulphate) and cpds.), (4) a water transporting agent of water soluble or dispersible cpds. (e.g. hydroxypropylcellulose, CMC and partial alpha-starch) at ratios of (1):(2):(3):(4) = 1-50:25-90:5-35:5-35%, pref. 1-40:40-80:10-30:10-30%, more pref. 1-30:50-80:10-30:10-20%, respectively. The resultant compsn. are spray dried to give particles for granular, particle, powder and dry syrup preps.

USE/ADVANTAGE - Pharmaceutical preps. without unpleasant taste. Oral medicines can be administered smoothly.

In an example, a mixt. of 15 pts. wt. of hydrogenated castor oil and 10 pts. wt. of a sugar ester was melted on a water bath and 10 pts. wt. of ticlopidine HCl and 5 pts. wt. of hydroxypropyl cellulose were homogeneously dispersed. The dispersed mixt. was spray dried to give a particle prepn.

Dwg. 0/0

Title Terms: AGENT; MASK; UNPLEASANT; TASTE; MEDICINE; COMPRISE; UNPLEASANT ; TASTE; MEDICINE; HYDROPHOBIC; AGENT; SURFACTANT; WATER; TRANSPORT; AGENT

Derwent Class: A96; B05

International Patent Class (Main): A61K-047/44

International Patent Class (Additional): A61K-009/14

File Segment: CPI

(1)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-242568

(43) 公開日 平成7年(1995)9月19日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 47/44

L

// A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/14

L

審査請求 未請求 請求項の数7 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号

特願平6-58272

(22) 出願日

平成6年(1994)3月4日

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 中村 雄啓

埼玉県本庄市南2-7-9

(72) 発明者 河村 政男

埼玉県本庄市下野堂67-13

(72) 発明者 大沢 重光

埼玉県本庄市見福1-10-12

(72) 発明者 菅原 智

埼玉県本庄市小島南2-4-8

(54) 【発明の名称】 苦味隠蔽製剤

(57) 【要約】

【目的】 薬物の苦味を隠蔽しかつ消化管内での薬物の溶出が速い組成物等を提供する。

【構成】 ■不快な風味を呈する薬物、■融点45℃～90℃の疎水性物質、■界面活性剤及び■導水剤を必須成分とする組成物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 不快な風味を呈する薬物、融点 45℃～90℃の疎水性物質、界面活性剤および導水剤を必須成分とする組成物。

【請求項 2】 融点 45℃～90℃の疎水性物質が、ロウ、脂肪、硬化油、高級脂肪酸トリグリセリド、高級脂肪酸および高級アルコールからなる群より選ばれる 1 種または 2 種以上の疎水性物質である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】 界面活性剤が、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムからなる群より選ばれる 1 種または 2 種以上の界面活性剤である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 4】 導水剤が、水溶解性、水分散性若しくは水膨潤性物質である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 5】 融点 45℃～90℃の疎水性物質および界面活性剤を加温溶解し、不快な風味を呈する薬物及び導水剤を溶解または懸濁後、該液を噴霧造粒して得られる粒状製剤。

【請求項 6】 融点 45℃～90℃の疎水性物質および界面活性剤を加温溶解し、不快な風味を呈する薬物及び導水剤を溶解または懸濁後、該液を噴霧造粒して得られる粒状製剤の製造方法。

【請求項 7】 請求項 5 または 6 により得られた粒状製剤を必須成分とする散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤またはドライシロップ剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、不快な風味を隠蔽した速放性製剤およびその製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 苦味等の不快な風味を呈する薬物は、糖衣錠、フィルムコート錠、カプセル剤等の剤形とすることが多い。一方、調剤に便利な散剤、顆粒剤、細粒剤などは前記剤形に比べて不快な風味の隠蔽が困難なため、種々の方法が試みられている。例えば、顆粒剤を水溶性の皮膜によりコーティングする方法、融点 40℃～100℃のワックス類を溶融しその中に不快な風味を呈する薬物を分散後固化させて散剤等を得る方法等が知られている。さらに、特開昭 54-95719 号公報には塩酸チアラミドについて、硬化油およびマクロゴールまたはこれに界面活性剤を添加した組成物を溶融し、これに主薬を懸濁させ、噴霧・固化させて細粒を得る方法が開示されている。

## 【0003】

【本発明が解決しようとする問題点】 散剤、顆粒剤、細

粒剤などから薬物の不快な風味等を隠蔽する方法のうち、

顆粒剤を水溶性の皮膜によりコーティングする方法は、細粒剤以下の小さな粒子に応用することは困難である。粒子が小さくなると表面積が増大し、表面を完全に被覆することが非常に困難になるからである。

【0004】 また、融点 40℃～100℃のワックス類を溶融し、その中に不快な風味を呈する薬物を分散後固化させて散剤等を得る方法は、消化管内での薬物の溶出性が悪く、薬物の生物学的利用率が低下することが予想される。このような欠点を解決するため、ショ糖脂肪酸エステル、糖または糖アルコールのような水溶性物質を配合して溶出率を改善しているがまだ十分でない。

【0005】 さらに、特開昭 54-95719 号公報に開示される方法によっても、細粒剤からの薬物の溶出率は 100 分後に約 55% であり、十分な生物学的利用率を得る為に更に速い溶出を示し、かつ不快な風味を隠蔽した製剤が求められている。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者等は、上記問題点を解決する為、鋭意検討した結果、以下の方法により課題を解決できることを見だし本発明を完成した。

【0007】 即ち、本発明は不快な風味を呈する薬物、融点 45℃～90℃の疎水性物質、界面活性剤および導水剤を必須成分とする組成物である。また、本発明は融点 45℃～90℃の疎水性物質および界面活性剤を加温溶解し、不快な風味を呈する薬物及び導水剤を溶解または懸濁後、該液を噴霧造粒して得られる粒状製剤であり、更に融点 45℃～90℃の疎水性物質および界面活性剤を加温溶解し、不快な風味を呈する薬物及び導水剤を溶解または懸濁後、該液を噴霧造粒して得られる粒状製剤の製造方法である。

【0008】 本発明にかかる融点 45℃～90℃の疎水性物質とは、ロウ、脂肪、硬化油、高級脂肪酸トリグリセリド、高級脂肪酸および高級アルコールからなる群より選ばれる 1 種または 2 種以上の疎水性物質であり、より具体的には、パラフィン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の石油ロウ、蜜ロウ、さらし蜜ロウ等の動物性ロウ、カルナバロウ、パームロウ、木ロウ、ココアバター等の植物性ロウ、牛脂、豚脂、大豆油、ヒマシ油、ナタネ油等の硬化油ないし高級飽和脂肪酸トリグリセリド類、ラウリン酸、ステアリン酸等の高級脂肪酸類、セチルアルコール、ステアリルアルコール等の高級アルコール類などを挙げることができる。これらのうち、特に好ましいものとして硬化油を挙げることができる。

【0009】 また本発明にかかる界面活性剤とは、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレングリコール、ポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレン

10

20

30

40

50

3

ーポリオキシプロピレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムからなる群より選ばれる1種または2種以上の界面活性剤等を挙げることができ、例えば、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等は、使用する薬剤もしくは他の成分との関係から種々のグレードのうちから最適なものを適宜選ぶことができる。このうち好ましいものとしてショ糖脂肪酸エステルを挙げることができるが、これは例えば、SE S-770、SE S-370（三菱化成株式会社製）等として入手できる。

【0010】さらに、本発明における導水剤とは、水溶性性、水分散性若しくは水膨潤性物質を意味し、より具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン類、部分α化デンプン、デキストリン、デキストラン等を挙げることができる。このうち好ましいものとしてヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウムを挙げることができる。特に好ましいものとして、ヒドロキシプロピルセルロースを挙げることができるが、種々のグレードのうち低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（例えばL-HPC（信越化学株式会社製）として入手できる）がとりわけ優れた効果を示す。

【0011】本発明によると、薬物の不快な風味を隠蔽しかつ薬物の溶出の速い顆粒剤、細粒剤、散剤等の粒状製剤が得られるがこのような製剤を得ることが本発明の目的であり、かかる薬物は例えば、塩酸クロピジン、塩化ベルベリン、ジギトキシン、スルピリン、塩酸アゼラスチン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、フェノバルビタール、パントテン酸カルシウム、塩酸インデロキサジン、塩酸アミノグアニジンなどが挙げられる。

【0012】本発明において、組成物中の各成分の比率は特に限定されないが、一般に組成物中の百分率として薬物1～50%、疎水性物質25～90%、界面活性剤5～35%、導水剤5～35%であり、より好ましくは薬物1～40%、疎水性物質40～80%、界面活性剤10～30%、導水剤10～30%であり、さらに好ましくは薬物1～30%、疎水性物質50～80%、界面活性剤10～30%、導水剤10～20%である。

【0013】本発明にかかる粒状製剤は、不快な風味を呈する薬物、融点45℃～90℃の疎水性物質および界面活性剤を疎水性物質の融点以上に加温溶解して十分に混合し、該溶解液中に導水剤を分散または懸濁させた後、噴霧造粒して得ることができる。得られる粒子の大きさは、噴霧造粒の条件を選択することにより適宜選ぶことができ、日局に規定されている顆粒剤、細粒剤、散剤、ドライシロップ剤を得ることができる。

【0014】得られた顆粒剤、細粒剤、散剤等の粒状製剤は、必要に応じて乳糖、マンニトール、結晶セルロース等の賦形剤、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース等の結合剤、更に崩壊剤、滑沢剤等を用いて錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の剤形とすることができる。

【0015】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0016】実施例1

硬化油（FN-860：川研ファインケミカル）15重量部とシュガーエステル（S-370：三菱化成）10重量部を約80℃の湯浴上で加温溶解し、これに攪拌しながら塩酸クロピジン10重量部と低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC：信越化学）5重量部を均一に分散させた後、噴霧冷却造粒して苦味が少なく塩酸クロピジンの溶出が速やかな粒状製剤を得た。

【0017】実施例2

実施例1で得られた4倍散40重量部とマンニトール47重量部、部分アルファ化澱粉（スターチ1500：日本カラコン）10重量部をフローコーター中で流動させ、8重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L：信越化学）水溶液25重量部をスプレーして造粒する。乾燥後、30メッシュ篩で篩下し、苦味が少なく塩酸クロピジンの溶出が速やかな細粒剤を得た。

【0018】

【効果】本発明の効果を確認する為に以下の実験を行った。

本願試料1：塩酸クロピジン100重量部、硬化油（FN860）200重量部、シュガーエステル（S-370）50重量部及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）50重量部を用い実施例1と同様にして粒状製剤を得た。

【0019】対照試料1：塩酸クロピジン100重量部及び硬化油（FN860）200重量部を用い実施例1と同様にして粒状製剤を得た。

対照試料2：塩酸クロピジン100重量部、硬化油（FN860）250重量部及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）50重量部を用い実施例1と同様にして粒状製剤を得た。

対照試料3：塩酸クロピジン100重量部、硬化油（FN860）250重量部及びシュガーエステル（S-370）50重量部を用い実施例1と同様にして粒状製剤を得た。

【0020】本願試料1、対照試料1～3それぞれ1.0gを、37℃pH1.2の溶液（日局1液）900ml中に投入し、10分、20分、30分後の塩酸クロピジンの溶出率を測定した。測定は、吸光光度法によつ

た。結果を表1に示す。

【0021】

【表1】

溶出率 (%)

試料	10分後	20分後	30分後
本願試料	95	99	100
対照試料1	48	66	74
対照試料2	55	75	82
対照試料3	28	40	48

【0022】表1より、本願発明にかかる粒状製剤は薬物の溶出が極めて速いことが明らかである。また、薬物の不快な風味は、いずれの試料においてもほとんど感じられなかった。

【0023】

【作用】本願発明により薬物の不快な風味が隠蔽される理由は、硬化油等の水不溶性の成分に薬物が覆われ、薬物が直接味覚に接触しない為であると考えられる。また、薬物の溶出が速い理由は、溶液中において導水剤が溶解または膨潤することにより、水が粒状製剤の中に侵入するとともに、薬物の溶出が起こる為と考えられる。この過程は、口腔内の水分が少ない状態では進行が遅く、溶液中または消化管内のような水分が多量にある状態で素早く進行するものと考えられる。